

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-170429

(43)Date of publication of application : 26.06.1998

(51)Int.Cl.

G01N 21/27

G01N 21/03

G01N 21/64

G01N 21/75

(21)Application number : 09-276948

(71)Applicant : BIO RAD LAB INC

(22)Date of filing : 09.10.1997

(72)Inventor : HEFFELFINGER DAVID M
WITNEY FRANKLIN R
CUNANAN CHRIS

(30)Priority

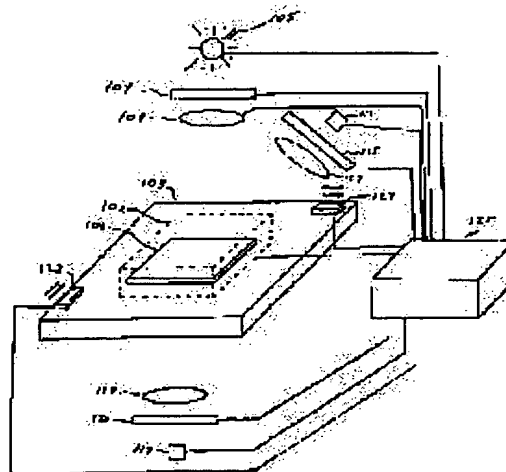
Priority number : 96 729111 Priority date : 11.10.1996 Priority country : US

(54) ADJUSTABLE EXCITATION AND/OR ADJUSTABLE DETECTION MICROPLATE READER

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To measure fluorescence, luminescence and an absorption characteristic of a sample at a plurality of positions in a single sample well of a microplate, by setting an arrangement tool for moving a relative position of a sample-fixing tool and a detector.

SOLUTION: A radiation from a light source 105 illuminates a sample 101 through an adjustment section 107 and an optical component 109. A fluorescence and/or a luminescence from the sample 101 forms an image on a detector 111 through an optical component 113 and an adjustment section 115. A second detector 117 is arranged below the sample 101 and used for the measurement of absorption. A fixing tool 103 is connected to a pair of arrangement tools 123 and the arrangement tools 123 allow the sample 101 to move within two orthogonal directions (X, Y) to the light source 105 and detectors 111, 117. A data processor 125 controls the system and is used to store data output from the detectors 111, 117.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

20.02.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of

rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

特開平10-170429

(43) 公開日 平成10年(1998) 6月26日

(51) Int.Cl.⁶ 識別記号
 G 0 1 N 21/27
 21/03
 21/64
 21/75

F I
 G 0 1 N 21/27 A
 21/03 Z
 21/64 Z
 21/75 Z

審査請求 未請求 請求項の数62 O L (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願平9-276948
 (22) 出願日 平成9年(1997)10月9日
 (31) 優先権主張番号 08/729111
 (32) 優先日 1996年10月11日
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 591099809
 バイオーラッド ラボラトリーズ, インコーポレイティド
 アメリカ合衆国, カリフォルニア 94547,
 ハーキュルズ, アルフレッド ノーベル
 ドライブ 1000
 (72) 発明者 デビッド エム. ヘフェレフィンガー
 アメリカ合衆国, カリフォルニア 94806
 サン パブロ. ドラン ウェイ 2432
 (74) 代理人 弁理士 石田 敬 (外3名)

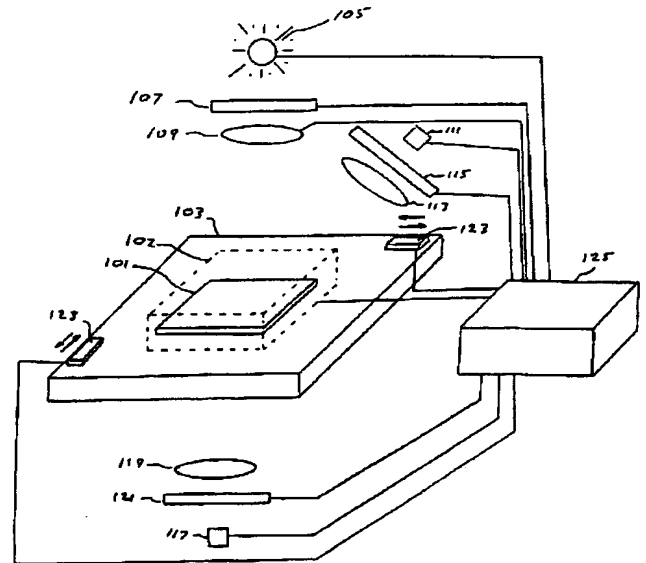
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 調整可能な励起及び/又は調整可能な検出マイクロプレートリーダー

(57) 【要約】

【課題】 一つのサンプルウェル内の複数位置で測定することができるマイクロプレートリーダーを提供すること。

【解決手段】 サンプル保持ステージと、光源と、光学構成物と、複数の出力シグナルを発生するディテクターと、前記サンプル保持ステージ、前記光源、及び前記ディテクターの相対位置を動かすための移動機構と、を含む多標識計数装置を提供する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】 サンプル保持ステージと、波長の第 1 の帯域内の放射線を、前記サンプル保持ステージ内のサンプルに照射するための光源であって、前記波長の第 1 の帯域が前記光源の放射力 (emittance) のサブセットであり、前記波長の第 1 の帯域が第 1 波長帯域選択システムにより選択される光源と、前記光源からの前記放射線を、前記サンプルの部分上に集光するための少くとも 1 の映写光学構成物と、前記サンプルからの放射を検出するためのディテクターであって、第 2 波長帯域選択システムが前記ディテクターにより検出されたサンプル放射の波長帯域を決定し、そして前記ディテクターが前記選択されたサンプル放射波長帯域内での前記放射の強度に依存した複数の出力シグナルを発生するディテクターと、前記サンプル保持ステージ、前記光源、及び前記ディテクターの相対位置を動かすための移動機構であって、前記ディテクターが前記サンプル内の複数の位置からの放射を検出することを許容する移動機構と、を含む多標識計数装置。

【請求項 2】 前記サンプルが、複数のサンプルウエルを含む多重ウエルマイクロプレートから構成されることを特徴とする請求項 1 に記載の多標識計数装置。

【請求項 3】 前記複数のサンプルウエルが、6、12、24、48、96、及び 384 ウエルからなる群から選択されるウエルの数を含むことを特徴とする請求項 2 に記載の多標識計数装置。

【請求項 4】 前記サンプル放射が、予め決定された量の前記複数のサンプルウエルの各々内の複数の位置において検出されることを特徴とする請求項 2 に記載の多標識計数装置。

【請求項 5】 前記複数のサンプルウエルの前記予め決定された量が、前記複数のサンプルウエルの全量であることを特徴とする請求項 4 に記載の多標識計数装置。

【請求項 6】 前記移動機構が連続的な様式で作動することができ、それにより前記サンプル保持ステージ、前記光源、及び前記ディテクターの相対位置が連続的に変化し、そして前記サンプル放射が前記ディテクターにより連続的に検出されることを特徴とする請求項 1 に記載の多標識計数装置。

【請求項 7】 前記ディテクターの前記出力シグナルが、前記サンプルのビット・マップ・イメージを形成するためにマイクロプロセッサにより用いられることを特徴とする請求項 6 に記載の多標識計数装置。

【請求項 8】 前記ビットマップイメージを表示するための表示装置を更に含む請求項 7 に記載の多標識計数装置であって、前記表示装置が前記マイクロプロセッサにつながれることを特徴とする多標識計数装置。

【請求項 9】 前記集光された光源放射線の直径が可変性であることを特徴とする請求項 1 に記載の多標識計数

装置。

【請求項 10】 前記集光された光源放射線の焦点の深さが可変性であることを特徴とする請求項 1 に記載の多標識計数装置。

【請求項 11】 前記光源がキセノン閃光電球であることを特徴とする請求項 1 に記載の多標識計数装置。

【請求項 12】 前記光源が少くとも 1 の波長を発生するレーザーであることを特徴とする請求項 1 に記載の多標識計数装置。

10 【請求項 13】 前記ディテクターが、光電子増倍管、CCDアレー、冷却 CCDアレー、及びシリコンホトダイオードからなる群から選択されることを特徴とする請求項 1 に記載の多標識計数装置。

【請求項 14】 前記第 1 及び第 2 波長帯域選択システムが、プリズム、回折格子、ショートパス及びロングパスフィルター、可変フィルター、音響光学フィルター、偏光依存性フィルター、連続的に変化するフィルム厚に基づく干渉フィルター、ファブリ・ペローエタロン調整可能フィルター、調整可能液晶フィルター、共通経路干渉計、及び SAGNAC 干渉計からなる群から選択されることを特徴とする請求項 1 に記載の多標識計数装置。

20 【請求項 15】 前記サンプルと前記ディテクターとの間に挿入されたフィルター要素を更に含む請求項 1 に記載の多標識計数装置であって、前記フィルター要素が、バンドパスフィルター、ノッチフィルター、及び偏光依存性フィルターからなる群から選択されることを特徴とする多標識計数装置。

【請求項 16】 前記サンプルと前記ディテクターとの間に挿入された ND フィルターを更に含むことを特徴とする請求項 1 に記載の多標識計数装置。

30 【請求項 17】 前記光源の放射力が 250 及び 750 ナノメートルの間であることを特徴とする請求項 1 に記載の多標識計数装置。

【請求項 18】 前記サンプルがゲルであることを特徴とする請求項 1 に記載の多標識計数装置。

【請求項 19】 前記サンプルが貯蔵蛍りん光体プレート (storage phosphor plate) であることを特徴とする請求項 1 に記載の多標識計数装置。

40 【請求項 20】 前記光源が、複数の個々の光源から構成されることを特徴とする請求項 1 に記載の多標識計数装置。

【請求項 21】 使用者が規定したテストパラメータのセットに基づく作動パラメータの検査テーブルを更に含む請求項 1 に記載の多標識計数装置であって、前記作動パラメータが、前記照射放射線についての前記波長の第 1 の帯域及び前記サンプル放射検出波長帯域を含むことを特徴とする多標識計数装置。

【請求項 22】 予め決定されたタイプ及び量の少くとも 1 の試薬を選択されたサンプルウエルに分配するための試薬分配機構を更に含む請求項 2 に記載の多標識計数

50

装置であって、前記光源が前記試薬を分配する前に停止され、そして前記ディテクターが前記試薬分配機構の作動の後に、予め決定された時間間隔で放射検出を許容するようプログラムされ得ることを特徴とする多標識計数装置。

【請求項23】 前記波長の第1の帯域が調節可能な帯域幅を有し、そして前記ディテクターにより検出された前記サンプル放射の波長帯域が調節可能な帯域幅を有することを特徴とする請求項1に記載の多標識計数装置。

【請求項24】 前記集光された光源放射線が、前記サンプルウエルの1つの実質的な部分を照射するのに十分なビーム直径を有し、そして前記ディテクターが、前記照射されたサンプルウエルの前記実質的な部分からの放射を検出するための複数のピクセルを有することを特徴とする請求項2に記載の多標識計数装置。

【請求項25】 前記複数のピクセルの各々が、前記照射されたサンプルウエルの前記実質的な部分の対応する部分(fragment)の前記放射の強度に依存した個々の出力シグナルを出力することを特徴とする請求項24に記載の多標識計数装置。

【請求項26】 前記集光された光源放射線が、前記サンプルウエルの1つの実質的な部分を照射するのに十分なビーム直径を有し、そして前記ディテクター出力シグナルが、前記照射された実質的な部分の平均であることを特徴とする請求項2に記載の多標識計数装置。

【請求項27】 予め決定された温度に前記サンプルを維持するためのインキュベーターを更に含むことを特徴とする請求項1に記載の多標識計数装置。

【請求項28】 前記検出出力シグナルをモニターするためのデータプロセッサを更に含む請求項1に記載の多標識計数装置であって、前記データプロセッサが、前記波長の第1の帯域を変化させ、そして前記ディテクターにより検出される前記サンプル放射の波長帯域を変化させることにより前記ディテクター出力シグナルを最適にすることを特徴とする請求項1に記載の多標識計数装置。

【請求項29】 サンプル保持ステージと、波長の第1の帯域内の放射線を、前記サンプル保持ステージ内のサンプルに照射するための光源であって、前記波長の第1の帯域が前記光源の放射力(emittance)のサブセットであり、前記波長の第1の帯域が第1波長帯域選択システムにより選択される光源と、前記光源からの前記放射線を、前記サンプルの部分上に集光するための少くとも1の映写光学構成物と、前記サンプルを通過した前記照射放射線を検出するためのディテクターであって、前記ディテクターが前記通過した照射放射線の強度に依存した複数の出力シグナルを発生するディテクターと、前記サンプル保持ステージ、前記光源、及び前記ディテクターの相対位置を動かすための移動機構であって、前

記ディテクターが前記サンプル内の複数の位置からの通過した照射放射線を検出することを許容する移動機構と、を含む吸収モニター装置。

【請求項30】 前記サンプルが、複数のサンプルウエルを含む多重ウエルマイクロプレートから構成されることを特徴とする請求項29に記載の吸収モニター装置。

【請求項31】 前記通過した照射放射線が、予め決定された量の前記複数のサンプルウエルの各々内の複数の位置において検出されることを特徴とする請求項30に記載の吸収モニター装置。

【請求項32】 前記移動機構が連続的な様式で作動することができ、それにより前記サンプル保持ステージ、前記光源、及び前記ディテクターの相対位置が連続的に変化し、そして前記通過した照射放射線が前記ディテクターにより連続的に検出されることを特徴とする請求項29に記載の吸収モニター装置。

【請求項33】 前記ディテクターの前記出力シグナルが、前記サンプルのビット・マップ・イメージを形成するためにマイクロプロセッサにより用いられることを特徴とする請求項32に記載の吸収モニター装置。

【請求項34】 前記ビットマップイメージを表示するための表示装置を更に含む請求項33に記載の吸収モニター装置であって、前記表示装置が前記マイクロプロセッサにつながれることを特徴とする吸収モニター装置。

【請求項35】 前記集光された光源放射線の直径が可変性であることを特徴とする請求項29に記載の吸収モニター装置。

【請求項36】 前記集光された光源放射線の焦点の深さが可変性であることを特徴とする請求項29に記載の吸収モニター装置。

【請求項37】 前記第1波長帯域選択システムが、プリズム、回折格子、ショートパス及びロングパスフィルター、可変フィルター、音響光学フィルター、偏光依存性フィルター、連続的に変化するフィルム厚に基づく干渉フィルター、ファブリ・ペローエタロン調整可能フィルター、調整可能液晶フィルター、共通経路干渉計、及びSAGNAC干渉計からなる群から選択されることを特徴とする請求項29に記載の吸収モニター装置。

【請求項38】 前記サンプルと前記ディテクターとの間に挿入されたフィルター要素を更に含む請求項29に記載の吸収モニター装置であって、前記フィルター要素が、バンドパスフィルター、ノッチフィルター、及び偏光依存性フィルターからなる群から選択されることを特徴とする多標識計数装置。

【請求項39】 使用者が規定したテストパラメータのセットに基づく作動パラメータの検査テーブルを更に含む請求項29に記載の吸収モニター装置であって、前記作動パラメータが、前記照射放射線についての前記波長の第1の帯域を含むことを特徴とする請求項29に記載

の吸収モニター装置。

【請求項40】 予め決定されたタイプ及び量の少くとも1の試薬を選択されたサンプルウェルに分配するための試薬分配機構を更に含む請求項30に記載の吸収モニター装置。

【請求項41】 前記集光された光源放射線が、前記サンプルウェルの1つの実質的な部分を照射するのに十分なビーム直径を有し、そして前記ディテクターが、前記照射されたサンプルウェルの前記実質的な部分からの通過した照射放射線を検出するための複数のピクセルを有することを特徴とする請求項30に記載の吸収モニター装置。

【請求項42】 前記複数のピクセルの各々が、前記照射されたサンプルウェルの前記実質的な部分の対応する部分 (fragment) の前記通過した照射放射線の強度に依存した個々の出力シグナルを出力することを特徴とする請求項41に記載の吸収モニター装置。

【請求項43】 前記集光された光源放射線が、前記サンプルウェルの1つの実質的な部分を照射するのに十分なビーム直径を有し、そして前記ディテクター出力シグナルが、前記照射された実質的な部分の平均であることを特徴とする請求項30に記載の吸収モニター装置。

【請求項44】 予め決定された温度に前記サンプルを維持するためのインキュベーターを更に含むことを特徴とする請求項29に記載の吸収モニター装置。

【請求項45】 前記ディテクターにより検出された通過した照射放射線の波長帯域を決定するための第2波長帯域選択システムを更に含むことを特徴とする請求項29に記載の吸収モニター装置。

【請求項46】 前記サンプルと前記ディテクターとの間に挿入されたNDフィルターを更に含むことを特徴とする請求項29に記載の吸収モニター装置。

【請求項47】 サンプル保持ステージと、放射線を前記サンプル保持ステージ内のサンプルに照射するための光源と、前記光源からの前記放射線を、前記サンプルの部分上に集光するための少くとも1の映写光学構成物と、前記サンプルを通過した前記照射放射線を検出するためのディテクターであって、波長帯域選択システムが前記ディテクターにより検出された通過した照射放射線の波長帯域を決定し、そして前記ディテクターが前記通過した照射放射線の強度に依存した複数の出力シグナルを発生するディテクターと、前記サンプル保持ステージ、前記光源、及び前記ディテクターの相対位置を動かすための移動機構であって、前記ディテクターが前記サンプル内の複数の位置からの通過した照射放射線を検出することを許容する移動機構と、を含む吸収モニター装置。

【請求項48】 前記サンプルと前記ディテクターとの間に挿入されたNDフィルターを更に含むことを特徴と

する請求項47に記載の吸収モニター装置。

【請求項49】 サンプル保持ステージと、波長の第1の帯域内の放射線を、前記サンプル保持ステージ内のサンプルに照射するための光源であって、前記波長の第1の帯域が前記光源の放射力 (emittance) のサブセットであり、前記波長の第1の帯域が第1波長帯域選択システムにより選択される光源と、前記光源からの前記放射線を、前記サンプルの部分上に集光するための少くとも1の映写光学構成物と、

10 前記サンプルからの放射を検出するための第1のディテクターであって、第2波長帯域選択システムが前記第1のディテクターにより検出されたサンプル放射の波長帯域を決定し、そして前記第1のディテクターが前記放射の強度に依存した第1の複数の出力シグナルを発生する第1のディテクターと、

前記サンプルを通過した前記照射放射線を検出するための第2のディテクターであって、前記第2のディテクターが、前記通過した照射放射線の強度に依存した第2の複数の出力シグナルを発生する第2のディテクターと、
20 前記サンプル保持ステージ、前記光源、前記第1のディテクター、及び前記第2のディテクターの相対位置を動かすための移動機構であって、前記第1のディテクターが前記サンプル内の複数の位置からの放射を検出することを許容し、そして前記第2のディテクターが前記サンプル内の複数の位置からの通過した照射放射線を検出することを許容する移動機構と、を含む多標識計数装置。

【請求項50】 前記サンプルが、複数のサンプルウェルを含む多重ウェルマイクロプレートから構成されることを特徴とする請求項49に記載の多標識計数装置。

30 【請求項51】 前記サンプル放射及び前記通過した照射放射線が、予め決定された量の前記複数のサンプルウェルの各々内の複数の位置において検出されることを特徴とする請求項50に記載の多標識計数装置。

【請求項52】 前記移動機構が連続的な様式で作動することができ、それにより前記サンプル保持ステージ、前記光源、及び前記ディテクターの相対位置が連続的に変化し、そして前記サンプル放射及び通過した照射放射線が前記ディテクターにより連続的に検出されることを特徴とする請求項49に記載の多標識計数装置。

40 【請求項53】 前記集光された光源放射線の直径が可変性であることを特徴とする請求項49に記載の多標識計数装置。

【請求項54】 前記集光された光源放射線の焦点の深さが可変性であることを特徴とする請求項49に記載の多標識計数装置。

【請求項55】 前記第1及び第2波長帯域選択システムが、プリズム、回折格子、ショートパス及びロングパスフィルター、可変フィルター、音響光学フィルター、偏光依存性フィルター、連続的に変化するフィルム厚に基づく干渉フィルター、ファブリ・ペローエタロン調整

可能フィルター、調整可能液晶フィルター、共通経路干渉計、及びSAGNAC干渉計からなる群から選択されることを特徴とする請求項49に記載の多標識計数装置。

【請求項56】 前記サンプルと前記第1のディテクターとの間に挿入されたフィルター要素を更に含む請求項49に記載の多標識計数装置であって、前記フィルター要素が、バンドパスフィルター、ノッチフィルター、及び偏光依存性フィルターからなる群から選択されることを特徴とする多標識計数装置。

【請求項57】 前記サンプルと前記第2のディテクターとの間に挿入されたフィルター要素を更に含む請求項49に記載の多標識計数装置であって、前記フィルター要素が、バンドパスフィルター、ノッチフィルター、及び偏光依存性フィルターからなる群から選択されることを特徴とする多標識計数装置。

【請求項58】 使用者が規定したテストパラメータのセットに基づく作動パラメータの検査テーブルを更に含む請求項49に記載の多標識計数装置であって、前記作動パラメータが、前記照射放射線についての前記波長の第1の帯域及び前記サンプル放射検出波長帯域を含むことを特徴とする多標識計数装置。

【請求項59】 予め決定されたタイプ及び量の少なくとも1の試薬を選択されたサンプルウェルに分配するための試薬分配機構を更に含む請求項50に記載の多標識計数装置。

【請求項60】 前記集光された光源放射線が、前記サンプルウェルの1つの実質的な部分を照射するのに十分なビーム直径を有することを特徴とする請求項50に記載の多標識計数装置。

【請求項61】 前記サンプルを予め決定された温度に維持するためのインキュベーターを更に含むことを特徴とする請求項49に記載の多標識計数装置。

【請求項62】 前記サンプルと前記第2のディテクターとの間に挿入されたNDフィルターを更に含むことを特徴とする請求項49に記載の多標識計数装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、広くは、マイクロプレートリーダーに、そして更に詳しくは、励起及び／又は検出波長が調整できるサンプルのルミネセンス、蛍光、及び吸収を測定するための方法及び装置に関する。

【0002】

【従来の技術】 生物学の分野において、サンプルの蛍光及びルミネセンス特性は慣用的に測定される。更に、悪性腫瘍のような特定の生物構造又はDNA配列における特定の染色体をマークするために蛍光プローブ又は染料を用い、次にその構造の位置を見つける手段として蛍光プローブ又は染料を用いることがしばしば要求される。蛍光標識されたサンプルを読むために種々の装置が

設計されている。

【0003】 一般に、蛍光標識サンプルを読む及び／又は映すために設計された装置は、1又は複数の励起波長を放射する少くとも1の光源、及び1又は複数の蛍光波長を検出するための手段を必要とする。典型的には、蛍光サンプルを読む及び／又は映すようデザインされた装置は、1又は複数の波長を検出するための手段、及び1又は複数の試薬系を添加するための手段を必要とする。試薬は、典型的には、ルミネセンス現象を開始するためにサンプルに添加される。サンプル吸収を測定するようデザインされた装置は、問題のサンプルを通して透過した光の量を検出するための手段を必要とする。更に、透過率の波長依存性を決定することがしばしば要求される。

【0004】 米国特許第5,290,419号においては、時間分割基準に基づいて動作する2以上の励起源でサンプルを照射する多色(multi-color)蛍光分析器が記載される。帯域フィルター、イメージ・スプリッティングプリズム、帯域カットフィルター、波長散乱プリズム及び二色鏡が、特定の放射波長を選択的に検出するのに用いられる。

【0005】 米国特許第5,213,673号においては、1以上の光源でサンプルを照射する多色電気泳動パターン読み取り装置が記載される。光源は、個々に又は単一源に組み合わせられてのいずれかで用いられ得る。複数の蛍光波長へのサンプルの照射から生ずる蛍光を分離するために光学フィルターが用いられる。米国特許第5,190,632号においては、2以上の蛍光物質を励起することができる光の混合したものを発生させるために1以上の光源が用いられる多色電気泳動パターン読み取り装置が記載される。光学フィルター及び回折格子が、波長により蛍光を分離するのに用いられる。

【0006】 米国特許第5,062,942号においては、蛍光像が複数の虚象に分離される蛍光検出装置が記載される。波長により虚象を分離するのに、帯域フィルターが用いられる。Cothren らによる記事“Gastrointestinal Tissue Diagnosis by Laser-Induced Fluorescence Spectroscopy at Endoscopy,” Gastrointestinal Endoscopy 36(2)(1990) 105~111 においては、その著者らは、生きている組織からの自己蛍光(autofluorescence)を研究するために用いられる内視鏡システムを記載する。励起源は、370ナノメートルの波長の単色光である。光学ファイバーが、照射された組織により放射された蛍光を収集するのに用いられる。放射スペクトルは、ゲート式光学多チャンネル分析器につながれた象形成分光器を用いて350~700ナノメートルから収集される。同様の自己蛍光システムは、“Autofluorescence of Various Rodent Tissues and Human Skin Tumor Samples,” Lasers in Medical Science 2(41)(1987) 41~49にAndersson らにより記載された。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】蛍光分析器は、一般に、いくつかの性能の不利な点を有する。例えば、典型的なこのようなシステムは、利用できる励起波長の選択が極めて限定され；システムは通常、ルミネセンス及び／又は吸収を測定する能力を有さず；サンプルは少ししかない構成の1つ内に含まれなければならない；そしてマイクロプレートが用いられるなら、単一サンプルウエル内で複数の読みとりを行うことができない。

【0008】上述のことから、マイクロプレートの単一サンプルウエル内の複数位置においてサンプルの蛍光、ルミネセンス、及び吸収特性の波長依存性を測定することができるマイクロプレートリーダーが要求されることが明らかである。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明は、マイクロプレートの各々のサンプルウエル内の複数位置内で読み取りを行うことができるマイクロプレートリーダーを提供する。本装置は、各々の選択された位置において蛍光、ルミネセンス、及び吸収を測定する。励起及び検出波長は調整することができ、これにより種々の特性の波長依存性を決定することができる。

【0010】励起及び／又は検出サブアセンブリの調整セクションは、散乱要素、回折要素、フィルター又は干渉計を利用することができる。散乱及び回折要素の例は各々プリズム及び格子である。フィルターの例は、ショートパスフィルター、ロングパスフィルター、ノッチフィルター、可変フィルター、音響光学フィルター、偏光フィルター、連続的に変化するフィルム厚に基づく干渉フィルター、及び調整可能液晶フィルターである。干渉計の例は、ファブリ・ペローエタロン及び共通経路干渉計を含む。

【0011】本発明の一つの実施形態において、使用者は、サンプル容器のタイプ、即ち6、12、24、48、96又は384ウエルのマイクロプレートをインプットする。使用者は、ゲル又は貯蔵蛍りん光体プレートを分析するために選択することができる。サンプル及びサンプル容器のタイプを選択した後、使用者は、分析されるべきサンプルウエル当りの位置の数を入れる。使用者は、予め決められたテストパターンを用いるか実際のテスト位置を特定するかのいずれかを選択することができる。使用者は、マイクロプレートが分析中に曲がりくねった（serpentine）パターンで動かされる偽連続的テストパターンで作動するようにも選択され得、これにより全マイクロプレートを精密に計画することができる。

【0012】本発明の性質及び利点の更なる理解は、明細書の残りの部分及び図面を引用することにより具体化され得る。

【0013】

【発明の実施の形態】図1は、本発明の実施形態の実例である。サンプル101は、フルオロクロム染料又はプローブで処理された種々の材料のいずれかであり得る。サンプル101は、自己蛍光又はルミネセンスを示すサンプルでもあり得る。サンプル101は、可能なテストのサブセットのみ、例えば吸収が行われるべきサンプルでもあり得る。サンプル101は温度制御インキュベーター102内に収容される。

【0014】サンプル101は、固定具103によりテストするための場所に保持される。広範囲の種々のサンプルが、たとえあるとしても固定調節具と共に、固定具103に保持され得る。例えば、6、12、24、48、96、及び384ウエルマイクロプレートがこの固定具と共に交換可能に用いられ得る。ゲルプレート及び貯蔵蛍りん光プレートもこの固定具と共に用いることができる。

【0015】光源105がサンプル101を照射する。特定のテスト、例えばルミネセンス測定に要求されるなら、光源105は取り除くことができる。好ましくは、光源105の波長域は約250ナノメートル（即ち紫外放射）から2マイクロメートル（即ち赤外放射）であるが、この範囲のより小さなサブセットが最もある適用に適している。光源105は、約320～700ナノメートルの比較的平らな出力を有する単一源、例えばキセノンアークランプであり得る。充填気体、充填気体の温度、及びランプエンベロープを含む材料を変えることにより（例えばキセノンのかわりにアルゴン）、異なる波長域を得ることができる。光源105は、1又は複数の波長で動作するレーザーでもあり得る。より広い波長域を得るために、2又はそれ以上の光源の出力を組み合わせることができる。個々の光源の出力を組み合わせるために、ビームスプリッター又は光学ファイバーを用いることができる。全ての光源が同時に、及び多重レーザー光源の場合、同一線上に（colinearly）放射するように個々の光源の出力を組み合わせることが可能である。しかしながら、好ましい実施形態において、使用者、又は自動モードにおけるシステムが、選択された適用のための適切な波長又は波長域を決定し、適切な光源を作動させる。

【0016】光源105により放射された放射線は、サンプル101を照射する前に調整セクション107及び集光光学構成物109を通過する。蛍光及び／又はルミネセンスは、イメージング光学構成物113及び調整セクション115を通過した後、ディテクター111上にイメージされる。ディテクター111及び関連する光学構成物113並びにターニングセクション115は、サンプル101上又はその下の両方を含む性能を最適にするために種々の位置に配設することができる。

【0017】第2のディテクター117は、サンプル101の下に配設され、吸収測定のために用いられる。デ

イテクター117は、独立して又はディテクター111と同時のいずれかで作動し得る。サンプル101を通過する光源105からの光は、イメージング光学構成物119によりディテクター117上にイメージされる。イメージされる前に、透過した放射線は、ニュートラルデンシティー（以後、ND）フィルター121を通過する。NDフィルター121についての値は、使用者により（又は自動モードで動作する場合システムにより）選択され、これにより、ディテクター117がその最適な感度範囲内で動作している時に広範囲の透過率を測定することを許容する。

【0018】固定具105は、一対の配置具123につながる。配置具123は、サンプル101が光源105、ディテクター111、及びディテクター117に対して2つの直交方向（即ちX及びY）内で動くことを許容する。この実施形態においてはサンプル101が動くが、光源及びディテクターを動かしてサンプルを不動にすることも可能である。この他の実施形態において、ファイバー光学構成物は、フレキシブルな光輸送及び検出システムを供するために用いることができる。

【0019】本システムは手動で制御することができるが、好ましくは、データプロセッサ125が本システムの種々の性状を制御し、ディテクターからの出力データを保存するのに用いられる。好ましい実施形態において、プロセッサ125は、調整セクション107及び115、NDフィルターシステム121、光源105、集光光学構成物109、ディテクター111及び117、並びに配置具123とつながれる。プロセッサ125は、インキュベーター102の温度も制御する。プロセッサ125は、ディテクターからの生のデータを保存するのに用いることができ、好ましくはプロセッサ125は使用者により規定された様式でデータをおく。好ましくは、プロセッサ125は、システムゲインセッティング、サンプリング時間、及びあるとすれば光源のフラッシュとサンプリング時間との間の遅延時間（delay）も制御することができる。

【0020】本発明は、蛍光とルミネセンス現象との両方を研究するために用いることができる。典型的には、蛍光測定のために、プローブは、関心の領域、例えば特定の染色体領域に付着される。現在、有効な染料の数は比較的限定される。所定の実験においてイメージされるプローブの数を増加させるために、組合せの蛍光アプローチが開発されている。組合せのアプローチにおいて、蛍光リポーターグループが単独又は組み合わせでいずれかで用いられる。以下の表は、3つの蛍光リポーターA、B、及びCが7つまでのプローブのためにいかにして用いられ得るかを示す。検出可能なプローブの数は、4つの発蛍光団で15、5つの染料で26に増加し得る。

【0021】

【表1】

プローブ番号	リポーターの組合せ
1	A
2	B
3	C
4	A + B
5	B + C
6	A + C
7	A + B + C

【0022】サンプル101を照射するためのいくつかの技術を本発明に用いることができるが、図2は、蛍光現象を研究するのに十分に適した特定の配置を示す。光源201から放射された光は最初に光学広帯域フィルター203を通過する。フィルター203は、不要な放射線の大きな帯域を除去するために用いられる。例えば、フィルター203は、IR放射線を除去するのに用いることができる。次に光は、関心の波長域を通す調整アセンブリーを通過する。適用により、アセンブリー204は、光学フィルターと同程度に簡単であり得、又は、波長調整システムと同程度に複雑であり得る。この実施形態においては、光がアセンブリー204を通過した後、光は、要求される波長を反射するビームスプリッター205に当たる。例えば、ビームスプリッター205は、選択された発蛍光団を励起させるのに必要なこれらの波長のみを反射することができる。次に反射した放射線は集光光学構成物209を通過して光路207に沿って通過し、サンプル211に当たる。入射光により、種々のプローブ上の発蛍光団は蛍光を発生し、放射された蛍光は経路213に従う。経路213に従うのはサンプル211により散乱された光でもある。放射された蛍光を正確に測定するために、散乱した放射線は除去される。サンプル211を去り、経路213に従う光は、ビームスプリッター205に入射する。ビームスプリッター205上の反射コーティングは、全ての他の放射線を通してながら選択された発蛍光団を励起させるために必要なこれらの波長を反射するよう設計されるので、ビームスプリッター205は、放射された蛍光を通してながら経路213からそれを離れた方に反射することにより散乱光を除去する。放射された発蛍光団は、フィルター215を用いて更にフィルターにかけられる。この点で、光はスペクトル分解及び検出がなされる。本発明の好ましい実施形態において、励起放射線の波長及び帯域並びにディテクターによりモニターされる波長及び帯域が調整可能である。特定の適用は、励起又は検出サブシステムのいずれかの波長を制御する能力のみを要求し得るので、両方の制御を供することにより、サンプルの詳細なスペクトル分析を得ることが容易になる。本発明の他の実施形態に

において、一つのサブシステム（即ち励起又は検出サブシステム）においては完全な調整能力が供されるのみであり、他方他のサブシステムでは経路チューニング（例えばフィルターのセットを用いるもの）が供される。

【0023】励起又は検出サブシステムのいずれかでのスペクトル識別のために、いくつかの技術を用いることができる。これらの技術は4つのカテゴリー：分散要素、回折要素、干渉測定要素、及びフィルターに入る。プリズムは、その標準形態において偏りの関数として非直線状である分散要素である。この非直線性は、むしろ複雑な光学装置デザインとなる。それゆえ、光学デザインの複雑さを最小にするために、図3に示されるペロン・プロカプリズムのような一定偏差分散プリズムを用いることが好ましい。このタイプのプリズムにおいて、単一の単色線301は、プリズムを通過して開始入射ビーム303から90°の偏りで出る。全ての他の波長は異なる角度でプリズムから出るだろう。図3において象の平面に垂直な軸に沿ってプリズムを回転させることにより、入ってくる線は異なる入射の角を有し、異なる波長構成物が90°の偏りでプリズムを出るだろう。このタイプのプリズムは、そのシステムが固定された角度で動作することができ、波長がプリズムを回転させることにより調整され得るので、装置のデザインを明らかに簡単にする。

【0024】放射された蛍光スペクトルをスペクトルで分散するために格子を用いることができる。図4は、格子401、折れた鏡403、入口及び出口スリット405、及び孔407の1つの配置を示す。波長は、格子401を回転させることにより調整される。このシステムの帯域は格子溝間隔、孔の径、及び孔と格子との間の距離の関数である。この実施形態の好ましい配置において、関心の波長域により遠隔から選択され得る多重格子が用いられる。多重格子を用いることは、関心の全てのスペクトル帯域内で十分な放射線が収集されるのを確実にする。

【0025】本発明の励起又は検出セクションのいずれかにおいて波長を調節する他の試みは、光学フィルターの使用による。図5において、フィルターホイール501は、ショートパスエッジ（short pass edge）と共に一連のフィルターを含み、フィルター503はロングパスエッジ（long pass edge）と共に一連のフィルターを含む。それゆえ、波長及び帯域幅の両方がフィルターの選択により決定される。例えば、450ナノメートルのショートパスフィルター及び470ナノメートルのロングパスフィルターを選択することにより、460ナノメートルに中心のある20ナノメートルの帯域が選択される。波長が連続的に調整可能であることを確実にするために、フィルターホイール501及び503は特定のフィルターの選択を許容するように回転するばかりでなく軸505の周りを回転することができる。これは、光学

軸507に対して傾いたフィルターとなる。フィルターが軸からはずれて傾くにつれ、それらの波長特性は次第に変化する。

【0026】波長を調整する他の試みは、可変フィルターを用いることである。円形可変フィルターは、フィルム厚が基材上の角ばった位置に直線的に変化する簡単な干渉フィルターである。円形可変フィルターを用いる実施形態は、フィルターホイール501及び503を円形可変フィルターに置き換える他は図5に示される配置と同様であろう。各々のフィルターホイールの位置及び軸505に沿った傾きにより、いずれかの波長を選択することができる。スリットの使用を通してフィルターを照射する光の量を制御することにより、帯域幅も制御することができる。

【0027】他の実施形態において、ファブリ・ペローエタロン調整可能フィルターを、励起の波長及び本発明の検出セクションを調整するのに用いることができる。この実施形態において、バンドパスフィルターを用いてほとんどの不要な波長を除去することが一般に好ましい。ファブリ・ペローシステムを用いて細かい調整が行われる。このシステムの変形において、強誘電体液晶装置をファブリ・ペローエタロンの干渉フィルター内に挿入することができる。このデザインは、システムの高スループット及び迅速で細かい調整を可能にする。

【0028】放射検出システムの好ましい実施形態を図6に示す。この実施形態においては、サンプルにより放射された放射線601は、光学フィルター602を用いて不要な波長スペクトルの多くを除去するよう最初にフィルターにかけられる。フィルターにかけた後、放射線601はSAGNAC干渉計603に入る。SAGNAC干渉計603は、スプリッター605及び調整鏡607から構成される。波長選択は、干渉計の光学経路差を制御することにより行われる。調節可能スリット609が帯域幅を制御する。光学構成物611は、干渉計を通過する放射線の焦点をあわせ、ディテクター613上に実像を作る。この実施形態においては、ディテクター613はCCDアレーであり、サンプルとサンプルの映されたイメージとの間に1対1の対応がある。

【0029】図6に示すように、ビームスプリッター605は、入ってくる光を2つの別個のビームに分ける。これらのビームは再び組み合わせられてディテクターアレー613において干渉パターンを形成する。アレー613の各々のピクセルにおけるパターンの強度は、光学経路差で変わる。強度対光学経路差を測定することにより、干渉図形が形成される。アレー613の各々のピクセルにおける波長スペクトルを回収するために、各々の干渉図形のフーリエ変換が、好ましくはプロセッサ125を用いて計算される。

【0030】図7は、干渉計700の一体型を示す。一体型干渉計は、他の干渉計構造より振動、調整不良、及

び熱効果に対して耐性がある。この形態の干渉計は極めて大きな受光角を有する。干渉計700は、ビームスプリッターコーティング705の平面に沿ってガラス703の第2部品に結合したガラス701の第1部品から構成される。光は、経路707に沿って干渉計に入射する。この光線がビームスプリッターコーティング705に当たると、光線は2つの光線、即ち経路709に従う1つの光線と経路711に従う他の光線とに分けられる。干渉計鏡713により反射された後、光線は距離717だけ離れて経路715に沿って光学構成物を出る。

【0031】本発明の少くとも1の実施形態において、光源105は、ルミネセンス測定が行われ得るように一時的に止められる。光源105は、ルミネセンステストが選択された場合、使用者の選択により手動で又は自動的に止められる。光源105を止めた後、1又は複数の試薬ラインからの試薬がサンプル101に分配され得る。好ましくは、試薬は、マルチウエルマイクロプレートの別個のウエルに分配される。試薬を分配し、読みとる間の時間は調整可能である。

【0032】本発明の少くとも1の実施形態において、ディテクター117を用いて吸収測定が行われる。この実施形態において、励起放射線のための特定の波長帯域が、調整セクション107を用いて選択される。サンプル101を透過した光の量を測定することによりサンプル101の吸収特性を決定することができる。広範囲の測定感度を得るために、一連のNDフィルター121はサンプル101とディテクター117との間に挿入される。好ましくは、NDフィルター121はフィルターホイール内に含まれる。一つの構造において、プロセッサ125がディテクター117の出力に基づいて適切なNDフィルターを決定する。他の構造において、第2のディテクター（不図示）をディテクター117のすぐ近くに配置する。第2のディテクターは、過剰露光に対してよりセンシティブでなく、それゆえ適切なNDフィルター121を選択するのに用いることができ、ディテクター117に損害を与える危険を最少にする。

【0033】種々のサンプル容器内に含まれるサンプル101を本発明で分析することができる。図8は、6つのサンプルウエル803を含む典型的なマイクロプレート801の断面の図である。このタイプのマイクロプレートにおいては各々のウエル803は個々の試料を含む。サンプルを調製した後、マイクロプレート801は固定具103内に置かれる。本発明の好ましい実施形態は、6、12、24、48、96、又は384ウエルのマイクロプレートを利用することができる。好ましい実施形態は、ゲル及び貯蔵蛍光プレートも分析することができる。好ましくは、使用者は、要求されるサンプル構成をプロセッサ125に入れる。次にプロセッサ125は使用者が選択した構成に基づく適切なサンプル読み取り戦略を決定する。

【0034】本発明は、各々の個々のサンプルウエル内の複数の位置でサンプル101を分析することができる。換言すれば、図8に示されるマイクロプレートのような6ウエルマイクロプレートが選択されるなら、各々のサンプルウエル803内の複数の位置で（本発明の構成により）蛍光、ルミネセンス、及び吸収情報を得ることができる。

【0035】本発明の一実施形態において、使用者は、サンプル構成（例えば6ウエルのマイクロプレート）及びテストされるべき各々のウエル内の位置の数を特定する。この実施形態において、データプロセッサ125は、予め決められたテストパターンに基づいてテストする位置を決める。例えば、4つのサンプル位置及び6ウエルマイクロプレートを選択したなら、プロセッサ125は4つの位置805で各々のサンプルウエルをテストするだろう。

【0036】図9は、使用者がテストが行われるべきサンプル内の実際の位置を特定することができる他の実施形態の機能ブロック図である。好ましくは、プロセッサ125は、キーボードのような使用者インターフェース901につながる。プロセッサ901は、モニター903にもつながれる。使用者がインターフェース901を用いてサンプル構成を選択した後、選択されたサンプル構成の概略がモニター903に示される。次に使用者は、インターフェース901を用いて、分析されるべき特定のサンプルウエルを指示する。あるいは、使用者は、ポインティング装置905（例えばマウス）を用いて関心のサンプルウエルを指示することができる。好ましい実施形態において、サンプルウエルを選択した後、モニター903は1つのウエルの拡大図を示す。拡大図は、使用者が測定のための領域を指示するのをより容易にする。使用者は、インターフェース901又はポインティング装置905のいずれかを用いて、分析されるべき選択されたサンプルウエル内の特定の領域を指示する。位置を入力した後、システムは、選択されたサンプルウエルのみを分析するか又はマイクロプレート内の各々のサンプルウエルを測定するために同じ位置を用いるかのいずれかをプログラムされ得る。これらの位置は、後のマイクロプレートの後の使用のためにも保存され得る。

【0037】他の構成において、サンプルプレートを分析した後、結果として出来たデータがモニター903上に示される。例えば、使用者は、吸収読み取りが6ウエルマイクロプレートの各々のサンプルウエル内の4つの位置で行われるべきことを指定することができる。分析後、プロセッサ125は、各々のウエルについて各々の分析された位置における光学密度の読み取り値をモニター903上に示すであろう。次に使用者は、インターフェース901又はポインティング装置905を用いて、新しい位置を指示することにより新しいテスト位置

に基づいて行われる更なる読み取りを行うよう選択することができる。

【0038】本発明の他の実施形態において、プロセッサは、サンプル101の擬連続的分析を行う。この実施形態においては、使用者は、サンプル構成を選択した後、上手くいく位置とサンプリング時間との間のステップサイズを選択する。必要に応じて、例えば各々のサンプルウエル内の関心の領域を確認するために、システムは連続モードにされ得る。このモードにおいては、マイクロプレートを通してのシステムスキャンとして連続様式で読み取りが行われる。好ましくは、プロセッサは、使用者がスキャンの経路の総数を選択することを許容するよう構成され、これによりサンプルウエル当たりいくつのスキャン経路が行われるかを決定する。必要に応じて、選択された照射ビームサイズにより、システムは、オーバーラップするパターンでマイクロプレートを通すような構成もととり得る。このスキャン構成を利用して、サンプルウエルを通しての後の通路は同サンプルを通しての先の通路と主要量オーバーラップする。

【0039】図10は、6ウエルマイクロプレートについての2つのスキャンパターンを示す。パターン1001において、各々のサンプルウエルについて2つの通路があるように一組の細かく間隔のあいた読み取りが行われる。この例において、各々のサンプルウエルを通る各々の通路について、10の読み取りが行われる。パターン1003は、曲がりくねった様式で読み取りが行われる連続パターンである。パターン1003は、サンプルウエル当たり3つの通路を許容する。

【0040】照射ビームの焦点の深さは、光学構成物109により制御される。ビームの焦点の深さは、システムのシグナル対ノイズ（即ちS/N）比を制御する手段として用いることができる。例えばゲルのような特定のサンプルにおいては、蛍光材料の濃度は、サンプル内で垂直方向に種々である。それゆえ、焦点の深さを制御することにより、収集容量の位置及び大きさを最適化し、これによりS/N比を最大にすることが可能である。

【0041】照射ビームの径は、光学構成物109により制御される。本発明の一実施形態において、ビームの径は1つのサンプルウエルの径と比較して大きい。これによりサンプルウエルの大部分が照射される。この実施形態において、サンプルをモニターするディテクター（即ちディテクター111又は117のいずれか）もサンプルウエル径と比較して大きい。この構成の結果として、1つのサンプルウエルの測定は、平均蛍光又は平均吸収のいずれかに関してセルについての平均値を作る。

【0042】本発明の他の実施形態において、照射ビーム径は大きい、ディテクター径は小さい。この実施形態においては、ディテクターの位置は照射ビームのそれと独立している。これにより、使用者は、照射ビームを

動かすことなくサンプルセル内の特定の点を読み取るためにディテクターを位置させることができる。本発明の他の実施形態において、照射ビーム径はサンプルウエルの径と比較して大きく、ディテクターは複数の個々のピクセルから構成される。この構成において、使用者は、サンプルウエル全体を通しての位置について同時に読み取ることができ、ここで測定位置はピクセル位置により規定される。

【0043】本発明の他の実施形態において、照射ビーム径はサンプルウエルの径と比較して小さい。この実施形態におけるディテクターの径は、照射ビームのそれと同じオーダーか又は照射ビームより大きいかのいずれかである。この構成において、照射ビームの位置は、応答信号が送られるべきサンプルウエル内の領域を決定する。

【0044】本発明の好ましい実施形態において、光学構成物109は、プロセッサ125により制御される。この実施形態は、使用者が、ユーザーインターフェース901を通して、要求される適用及び／又はディテクター構成によりビーム径及び／又は焦点の深さを変化させることを許容する。装置が自動モードで作動するならば、プロセッサ125は、使用者により入力されたテスト構成により、ビームの径及び／又は焦点の深さを變えるのに用いることができる。それゆえ、使用者がテスト構成が384サンプルウエルプレートであると入力したならば、プロセッサ125は、マイクロプレート構成を6サンプルウエルマイクロプレートとした場合よりビーム径を小さくさせる。他の自動モードにおいて、ビーム径は、ディテクターサイズにより強制される限定によるマイクロプレート構成にかかわらず、一定であり得る。しかしながら、プロセッサ125は、選択されたテストにより、ビーム径を自動的に變えるのになお用いることができる。例えば、吸収測定のために用いられるディテクターは、蛍光測定のために用いられるディテクターより大きい径のものであり得る。これにより、プロセッサ125は、ビーム径を變えるであろう。

【0045】本発明は、サンプルの特定の位置について、特定の波長又は波長の帯域における蛍光、ルミネセンス、又は吸収を決定するのに用いることができ、ここでこの情報は、ディテクター出力シグナルの形態で使用者に供される。しかしながら、本発明の好ましい実施形態において、サンプルのイメージが形成され、モニター上で使用者に供される。その装置は、蛍光及びルミネセンス及び吸収の情報の両方のイメージを形成する能力を有することは必要でない。むしろ、他の測定についての簡単な‘値’を使用者に供する一方、これらの測定結果の1つのみに基づくイメージを形成することが要求され得る。

【0046】好ましい実施形態において、ディテクター111は、電荷結合素子（CCD）アレーである。図1

1は、サンプル101が光源105により照射され、ここで光源放射線が光学構成物109により集光される本発明の一態様を示す。サンプル101からの放射は収集され、ディテクターアレー111上に光学構成物113により集光される。図11には、システムの波長調整能力のいずれも示さず、またルミネセンス又は吸収測定能力のいずれも示さない。当業者は、同様の技術がこれらの他の量のいずれをもイメージするのに用いることができることを認識するだろう。この実施形態においては、サンプル101とディテクター111により検出されたイメージとの間に1対1対応がある。これにより、サンプル1の第1の部分は第1のピクセル上にイメージされ；サンプル1の第2の部分は第2のピクセル上にイメージされる等である。

【0047】アレー111の各々のピクセルについてのスペクトルデータが決定された後、プロセッサ125は、モニター903上に種々の有用なイメージを形成するのに用いることができる。例えば、プローブが染色体領域をマッピングするのに用いられるなら、独立して又は種々の組合せのいずれかで見ることができ、それは、全ての同定されたプローブを同時に示すことを含む。これにより、少なくとも5つの異なる染料が用いられるなら、個々に同定された各々の染色体で核型を形成することが可能である。多くのプローブは、複数の染色料（即ち単一プローブにおける染料の組合せ）を含むであろうから、供されたイメージを単純にするために擬色化（pseudo-coloring）を用いることができる。このスキームにおいて、各々のプローブは、容易に区別できる色に割り当てられる。例えば、3つの染料が7つのプローブを形成するのに用いられたなら、染料の特定の組合せにより4つのプローブが形成されよう。多重の染料を有するものを含む、各々のプローブを割り当てることにより、使用者に供される個々の色、イメージは全く単純で簡単である。プロセッサは、イメージを増強し、強度プロファイル（例えば異なった測定強度に割り当てられた異なる色）を供するのにも用いることができる。

【0048】図12は、検出システムの他の実施形態を示す。この実施形態において、光学構成物113は、サンプル101の第1の部分からの放射を1つのディテクター111上に集光する。ディテクター111は、CCD、冷却CCD、光電子増倍管、シリコンフォトダイオード、又は関心の波長にセンシティブであるいずれかの他のディテクターであり得る。集光光学構成物113又はサンプル101のいずれかをラスタースキャンすることにより、サンプル101の異なる部分がディテクター111上に連続的に集光される。次にプロセッサ125は、モニター903上に示され得るサンプル101のイメージを再構成する。

【0049】図13は、本検出システムの第3の実施形態を示す。この実施形態において、光源105からの放

射線は、光学構成物109によりサンプル101の小さな部分上に集光される。次にサンプル101のこの部分の放射された放射線が捕獲され、光学構成物113によりディテクター111に集光される。サンプル101はラスタースキャンされ、これにより全体のイメージが連続的に捕獲され、記録されることを許容する。この実施形態は、励起放射線と放射された蛍光との両方が集光されるので、弱いプローブが用いられる場合に特に有益である。

10 【0050】本発明の少なくとも一つの実施形態において、プロセッサ125は検査表（look-up table）を含む。検査表は一連の機能を行う。第1に、検査表は、特定の実験構成において最適システム作動パラメータ（即ち励起及び放射波長、励起及び放射帯域幅、照射ビーム径、サンプリング時間、サンプルスキャン構成、NDフィルター要求等）になるよう使用者に教えることができる。第2に、プロセッサ125と組み合わされた検査表は、システムにおける変量について補正するのに用いることができる。例えば、使用者は、サンプル内の2つの異なる蛍光物質の量の間を区別したい場合がある。使用者は、単純にこれら2つの異なる物質の相対強度によるため誤る傾向がある。これは、光源からディテクターへの光の経路の各々の要素がいくらかの程度の波長依存性を示す傾向があるからである。この変量情報の全ては検査表にプログラムすることができる。次に、必要に応じて、システムは、これらの変量について最終的なイメージを自動的に補正することができる。

20 【0051】プロセッサ125は、システムの出力を最適にするために、ピーキング（peak ing）アルゴリズムと組み合わせて用いることができる。ピーキングは、使用者がラベルの環境的センシティビティーについて補正するのを許容し、このセンシティビティーは蛍光スペクトルシフトを生ずる。実際、使用者は、励起及び放射検出波長並びに各々の帯域幅についての最初のセッティングを選択し得るか、又は使用者が、システムに（検査表に含まれる情報により）選択された染料又はプローブに基づきこれらのセッティングを自動的に選択させるかのいずれかである。次に使用者がシグナルがピークとなるようインターフェース901を通して選択するなら、そのシステムはピーキングアルゴリズムを用いてシグナルを自動的にピークにするだろう。好ましい実施形態において、アルゴリズムは、フィードバックループの単純なセットである。ディテクターからのシグナルは、光源波長、放射検出波長、並びに光源及び検出システムの両方の帯域幅を最初のセッティング周回で変化させながらモニターされる。このピーキング過程は、時間のセット数又は以前のセッティングで測定されたシグナル対ノイズ比間の差のいずれかについて行われ得、現在の“ピークの”セッティングについて測定されたものがモニターされ得、ここでその過程はその差がいくつかの

予め規定された値より小さくなる場合に自動的に停止する。

【0052】当業者に理解されるであろうが、本発明はその要旨又は本質的な特徴から離れることなく他の特定の形態に具体化することができる。従って、本発明の好ましい実施形態の開示は、特許請求の範囲に記載される発明の範囲を限定するものでなく、詳細に示すことを意図したものである。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の一実施形態を示す図である。

【図2】本発明の一実施形態における光学経路の一態様を示す図である。

【図3】ペロン・プロカブリズムを示す図である。

【図4】格子を用いる波長分散システムを示す図である。

【図5】波長調節を行うことができる二重フィルターホイールを示す図である。

【図6】SAGNAC干渉計を示す図である。

【図7】一体型干渉計を示す図である。

【図8】6ウエルを含む多ウエルマイクロプレートの断

面を示す図である。

【図9】テストが行われるサンプル内の実際の位置を使用者が指定することができる他の実施形態の機能ブロック図である。

【図10】6ウエルマイクロプレートについての2つのスキャンパターンを示す図である。

【図11】検出システムの一実施形態の機能ブロック図を示す。

【図12】検出システムの他の実施形態を示す図である。

【図13】検出システムの第3の実施形態を示す図である。

【符号の説明】

101…サンプル

105…光源

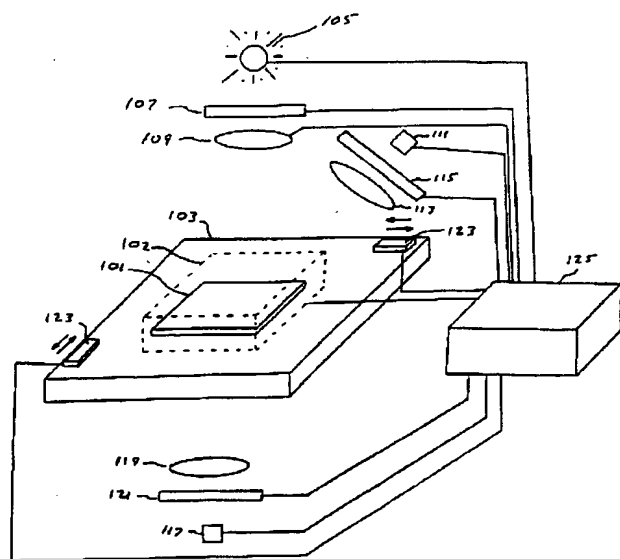
107, 115…調整セクション

111, 117…ディテクター

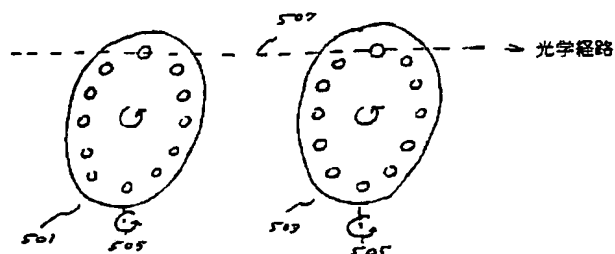
121…NDフィルター

125…プロセッサ

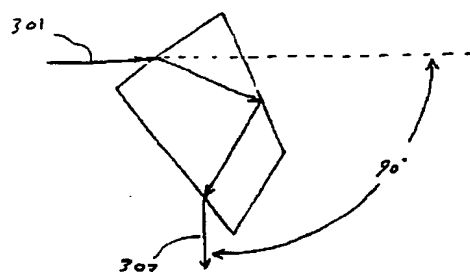
【図1】



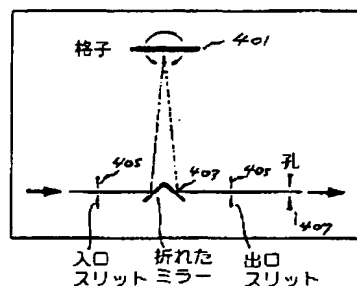
【図5】



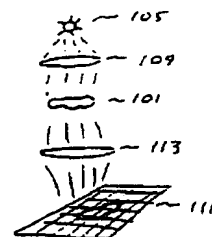
【図3】



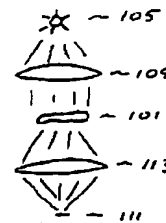
【図4】



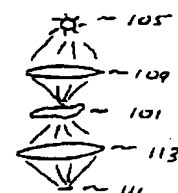
【図11】



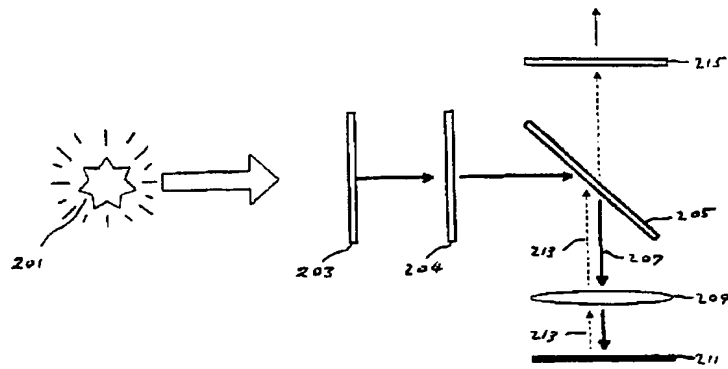
【図12】



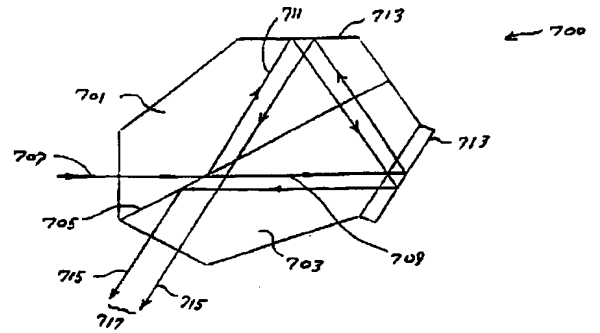
【図13】



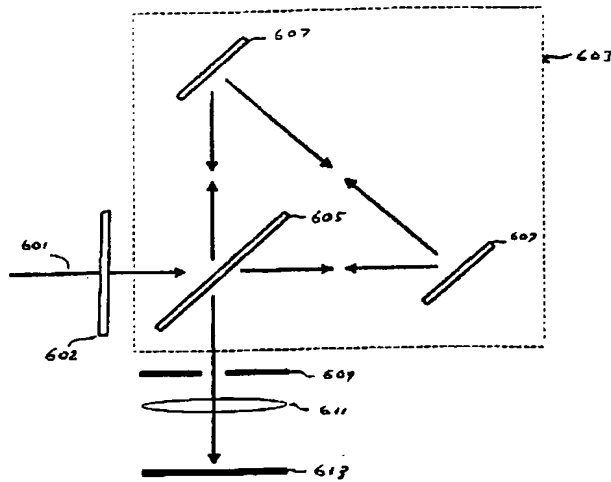
【図2】



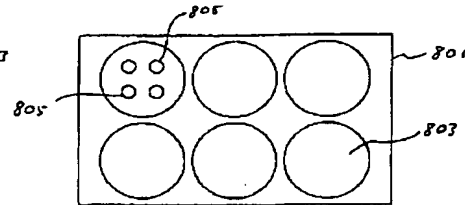
【図7】



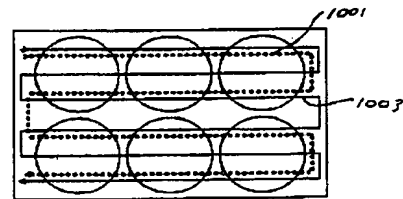
【図6】



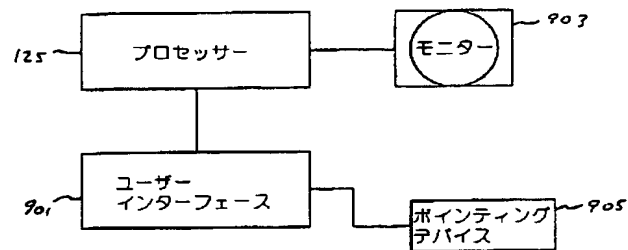
【図8】



【図10】



【図9】



フロントページの続き

(72)発明者 フランクリン アール・ワイトニー
アメリカ合衆国、カリフォルニア 94945
ノバト、クノールトップ シーティー。

5

(72)発明者 クリス クアナン
アメリカ合衆国、カリフォルニア 94565
ベイポイント、ポウエル ドライブ

421

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
【部門区分】第6部門第1区分
【発行日】平成15年6月13日(2003.6.13)

【公開番号】特開平10-170429
【公開日】平成10年6月26日(1998.6.26)
【年通号数】公開特許公報10-1705
【出願番号】特願平9-276948
【国際特許分類第7版】

G01N 21/27
21/03
21/64
21/75

【F I】

G01N	21/27	A
	21/03	Z
	21/64	Z
	21/75	Z

【手続補正書】

【提出日】平成15年2月20日(2003.2.20)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 サンプル保持ステージと、放射線を前記サンプル保持ステージ内のサンプルに照射するための光源と、前記光源からの前記放射線を、前記サンプルの部分上に集光するための少くとも1の映写光学構成物と、前記サンプルから出現する放射線を検出し、前記検出された放射線の強度に依存した複数の出力シグナルを発生するディテクターと、前記サンプル保持ステージ、前記光源、及び前記ディテクターの相対位置を動かすための移動機構であって、前記ディテクターが前記サンプル内の複数の位置から出現する放射線を検出することを許容する移動機構と、を含む標識計数または吸収モニター装置。

【請求項2】 前記光源が波長の第1の帯域内の放射線により前記サンプルを照射する第1波長帯域選択システムを含み、前記波長の第1の帯域が前記光源より放射される放射線のサブセットであり、前記ディテクターが前記サンプルからの放射を検出し、前記ディテクターにより検出されたサンプル放射の波長を決定する第2波長帯域検出システムを含むことを特徴とする請求項1に記載の装置。

【請求項3】 前記ディテクターが前記サンプルを通過

する照射放射線を検出し、前記ディテクターにより検出される照射放射線の波長を決定する波長帯域選択システムを含むことを特徴とする請求項1に記載の装置。

【請求項4】 前記光源が波長の第1の帯域内の放射線により前記サンプルを照射する第1波長帯域選択システムを含み、前記波長の第1の帯域は前記光源により放射される放射線のサブセットであり、

前記ディテクターが前記サンプルからの放射を検出し、前記ディテクターにより検出されるサンプル放射の波長を決定する第2波長帯域検出システムを含み、前記ディテクターは前記放射の強度に依存する第1の複数の出力シグナルを発生し、

さらに前記サンプルを通過する照射放射線を検出し、前記サンプルを通過した前記照射放射線の強度に依存する第2の複数の出力シグナルを発生するための第2のディテクターを含むことを特徴とする請求項1に記載の装置。

【請求項5】 前記複数のサンプルウェルが、6、12、24、48、96又は384ウェルを含む多重ウェルマイクロプレートであることを特徴とする請求項1に記載の装置。

【請求項6】 前記移動機構が連続的な様式で作動することができ、それにより前記サンプル保持ステージ、前記光源、及び前記ディテクターの相対位置が連続的に変化し、そして前記サンプルから出現する放射線が連続的に検出されることを特徴とする請求項1に記載の装置。

【請求項7】 前記ディテクターの前記出力シグナルが、前記サンプルのビット・マップ・イメージにマイクロプロセッサにより変換されることを特徴とする請求項6に記載の多標識計数装置。

【請求項 8】 前記映写光学構成物の焦点の直径が可変性であり、焦点の深さが可変性であることを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

【請求項 9】 前記光源がキセノン閃光電球または少くとも 1 の波長を発生するレーザーであることを特徴とす

る請求項 1 に記載の装置。

【請求項 10】 前記ディテクターが、光電子増倍管、CCDアレー、冷却CCDアレー又はシリコンホトダイオードのいずれかであることを特徴とする請求項 1 に記載の装置。